

RIASSUNTO

Vengono descritte le composizioni farmaceutiche comprendenti come ingredienti attivi dosi efficaci di acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone, per il trattamento di mucositi e stomatiti.

6252 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/st "COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE PER IL TRATTAMENTO DI MUCOSITI E STOMATITI"



a nome : **PROPHARM S.p.A.**

residente in: Milano

* *

La presente invenzione ha per oggetto composizioni farmaceutiche contenenti acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone per il trattamento di mucositi e stomatiti.

SFONDO DELL'INVENZIONE

I termini mucosite e stomatite sono spesso usati in modo intercambiabile anche se si possono distinguere alcune differenze di ordine generale. Per mucosite si intende in particolare una reazione infiammatoria tossica a carico del sistema gastrointestinale in seguito all'esposizione ad agenti chemioterapici o a radiazioni ionizzanti. La mucosite si manifesta tipicamente come una lesione eritematosa simile ad ustione oppure come lesioni ulcerative focali o diffuse.

Per stomatite si intende una reazione infiammatoria a carico della mucosa orale, con o senza ulcerazioni, che può essere provocata o intensificata da trattamenti farmacologici, in particolare chemioterapici, o da trattamenti radioterapici. La stomatite può essere di gravità variabile: nel caso di stomatite grave, il paziente è impossibilitato ad ingerire qualsiasi cosa per via orale.

Nel seguito della descrizione, si impiegherà comunque il termine più generico di mucosite anche per indicare la stomatite propriamente detta.

La mucosite eritematosa può apparire anche dopo solo tre giorni dall'esposizione al trattamento chemio- o radio-terapico, più frequentemente

dopo cinque-sette giorni.

La progressione a mucosite ulcerativa si verifica di norma entro sette giorni dall'inizio della chemioterapia e può talvolta raggiungere un livello di gravità tale da comportare l'interruzione o la sostituzione del trattamento farmacologico.

Poiché una percentuale elevata (dal 30 al 40%) dei pazienti sottoposti a chemioterapia sviluppa mucosite di diverso grado di gravità, l'esigenza di disporre di un trattamento efficace e conveniente è particolarmente sentita.

Ad oggi, non esistono infatti trattamenti di provata efficacia e si cerca di risolvere il problema ricorrendo ad agenti analgesici, antisettici e a precauzioni di ordine igienico e palliativo.

Il problema non è oltretutto limitato ai soli pazienti affetti da patologie neoplastiche in quanto casi di mucosite sono frequenti anche in pazienti affetti da HIV, specie se associato a sarcoma di Kaposi, a pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, in anziani debilitati e in pazienti sottoposti a trattamenti con BRM quali interleuchina-2, TNF, interferoni, linfociti attivati da linfochine e simili.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che la somministrazione topico-orale di un'associazione di acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone consente un efficace trattamento terapeutico e preventivo di mucositi e stomatiti di varia origine e gravità e, più in generale, di lesioni del cavo oro-faringeo, in particolare di quelle causate da apparecchi odontoiatrici e da radio- o chemioterapia.

La presente invenzione, in un suo primo aspetto, fornisce pertanto

composizioni farmaceutiche comprendenti come ingredienti attivi dosi efficaci di acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone, in miscela con eccipienti e coadiuvanti adatti alla somministrazione topico-orale.

In un ulteriore aspetto, l'invenzione riguarda l'uso di acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone per la preparazione di medicinali per il trattamento orale-topico di stati infiammatori della mucosa orale, in particolare di mucositi e stomatiti.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Le composizioni dell'invenzione sono in forma di liquido acquoso leggermente viscoso (gel), tale da fornire un effetto filmogeno e ricoprente sulle mucose orali.

L'acido ialuronico è presente in percentuali in peso variabili dallo 0.01 all'1% circa, preferibilmente circa 0.1%. L'acido ialuronico, eventualmente sotto forma di sale sodico, è preferibilmente di origine biotecnologica di peso molecolare compreso tra 1.6 e $2.2 \cdot 10^6$ Da.

Il polivinilpirrolidone o povidone (PVP), un agente sospendente e legante ampiamente usato in tecnica farmaceutica, è presente nelle formulazioni dell'invenzione in percentuali in peso variabili tra l'1 e il 20% in peso, preferibilmente tra il 5 e il 10% mentre l'acido glicirretinico può essere presente in percentuali in peso variabili tra lo 0.01 e lo 0.1% in peso.

Si impiega preferibilmente povidone ad alto peso molecolare, ad esempio i povidoni da K-30 a K-120, preferibilmente povidone K-90, avente peso molecolare medio di circa 1.000.000.

Le composizioni dell'invenzione possono contenere opportuni eccipienti adatti alla somministrazione orale topica quali:

- agenti viscosizzanti;
- tensioattivi;
- stabilizzanti-preservanti;
- aromi, essenze, dolcificanti;
- bioadesivi;
- co-solubilizzanti.

Esempi di tali eccipienti comprendono derivati di cellulosa, polimeri o copolimeri dell'acido acrilico o metacrilico, glicoli etilenici o propilenici, olio di ricino idrogenato polietossilato, EDTA, benzoato di sodio, sorbato di sodio o potassio, destrine, saccarina sodica, aspartame e altri eccipienti di comune impiego nella formulazione di collutori o forme orali liquide.

Le composizioni dell'invenzione possono inoltre contenere altri ingredienti attivi ad attività complementare o comunque utile, quali agenti antibatterici/disinfettanti, analgesici, antiinfiammatori, emollienti, anestetici locali e simili. Agenti antibatterici opportuni comprendono sali di ammonio quaternario quale cloruro di benzalconio.

Le composizioni dell'invenzione possono infine essere confezionate in forme mono- o multi-dose, ad esempio in bustine, fiale, flaconi e simili.

Il dosaggio dipenderà da più fattori, quali gravità, tipo ed estensione della patologia da trattare: in linea di massima, tuttavia, un risciacquo o gargarismo con 10-50 ml di soluzione, eventualmente diluita in acqua, della durata fino a circa due o tre minuti per tre o più volte al giorno, preferibilmente prima dei pasti, sarà sufficiente a fornire una risposta terapeutica o preventiva ottimale. Il trattamento può essere prolungato fino alla remissione della sintomatologia, normalmente per 5-10 giorni. Trattamenti più

prolungati non sono comunque controindicati, in considerazione della scarsa o nulla tossicità dei componenti delle formulazioni oggetto dell'invenzione.

I favorevoli risultati terapeutici ottenuti secondo l'invenzione sono dovuti sia a interazioni di tipo sinergico fra acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone sia alla capacità della formulazione di aderire alla mucosa orale fornendo un rivestimento protettivo per le terminazioni nervose esposte, permettendo pertanto una riduzione del dolore e la cicatrizzazione e guarigione delle lesioni. L'effetto idratante delle composizioni ha inoltre un effetto benefico proteggendo le mucose della bocca da ulteriori lesioni irritative.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

Esempio 1

Composizione quali-quantitativa	percentuale
Sodio Ialuronato	0,1
Acido Glicirretinico	0,06
PVP	9,0
Maltodestrina	6,00
Glicole Propilenico	2,94
Potassio Sorbato	0,3
Sodio Benzoato	0,3
Idrossietil cellulosa	1,5
Olio di ricino idrogenato PEG-40	0,27
Dissodio EDTA	0,1
Cloruro di Benzalconio	0,5
Profumo (Liquirizia Comp. 2717)	0,16
Sodio Sacarina	0,1
Acqua Deionizzata	78,44

Per la preparazione, si utilizza un turboemulsore contenente l'acqua a

cui si aggiungono nell'ordine una miscela di sorbato di potassio, benzoato di sodio e EDTA bisodico seguita da acido ialuronico e maltodestrina. La miscela viene agitata dopo ogni aggiunta fino a completa solubilizzazione dei componenti. Si aggiunge quindi lentamente il PVP sotto agitazione e si applica il vuoto (30 mm Hg) fino a completa solvatazione. Si aggiungono quindi saccarina sodica e idrossietilcellulosa, si riapplica il vuoto e si lascia sotto agitazione fino a completa solvatazione. Si aggiungono quindi nell'ordine, sempre agitando dopo ogni aggiunta fino a completa solubilizzazione, l'olio di ricino idrogenato 40/OE e l'aroma, il cloruro di benزالconio, e una miscela di glicol propilenico e acido glicirretinico. terminate le aggiunte, la miscela viene agitata sotto vuoto per 30 minuti.

15 ml della composizione sopra riportata sono distribuite in bustine o fiale mono-dose, da diluire in 30-50 ml di acqua prima dell'uso.

Esempio 2

Sperimentazioni cliniche

Sono stati valutati trenta pazienti, di età compresa tra 30 e 60 anni, di cui 10, di età compresa tra 30 e 40 anni, affetti da AIDS e sottoposti a terapia anti-retrovirale.

I pazienti erano affetti da patologie infiammatorie del cavo orale di diversa eziologia:

- 12 casi di mucosite dell'orofaringe;
- 4 casi di lesioni aftose della cavità orale;
- 4 casi di lesioni post-traumatiche;
- 3 casi di Lichen Planus della cavità orale;
- 3 casi di stomatite da radioterapia;

3 casi di effetti collaterali da chirurgia della cavità orale;

1 caso di leucoplachia.

I pazienti venivano trattati con la composizione dell'Esempio 1 diluita in acqua nel rapporto 1:4. La soluzione leggermente viscosa era trattenuta in bocca per 2-3 minuti durante i quali era gargarizzata e agitata per distribuirla uniformemente su tutta la superficie della mucosa orale. La soluzione era quindi espulsa.

Il prodotto era impiegato tre volta al giorno 60 minuti prima dei pasti per sette giorni consecutivi.

Alla fine del trattamento, venivano valutati i gradi di infiammazione e delle lesioni, la diminuzione o la scomparsa della disfagia per cibi solidi, semi-solidi e liquidi e la durata dell'attività del prodotto.

Già dopo la prima somministrazione, oltre l'80% dei pazienti avvertiva, nel giro di poche ore, una riduzione del dolore tale da permettere la ripresa dell'assunzione di cibo. L'effetto durava per tre o quattro ore.

La guarigione delle lesioni a carico della mucosa orale si verificava già dopo 3-4 giorni di trattamento nel 60% circa dei casi trattati. La percentuale raggiungeva il 90% alla fine del trattamento. Solo nei rimanenti tre casi, persisteva una condizione patologica caratterizzata tuttavia da una sintomatologia migliorata rispetto all'inizio del trattamento, tale da permettere un sostanziale miglioramento della qualità della vita con il ripristino di una alimentazione normale e differenziata.

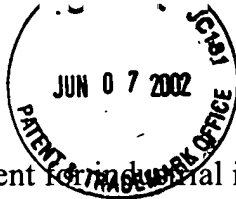
RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche comprendenti come ingredienti attivi dosi efficaci di acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone, in miscela con eccipienti e coadiuvanti adatti alla somministrazione topico-orale.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, comprendenti inoltre agenti viscosizzanti, tensioattivi, stabilizzanti-preservanti, aromi, essenze, dolcificanti, agenti bioadesivi, co-solubilizzanti.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 2 comprendenti comprendono derivati di cellulosa, polimeri o copolimeri dell'acido acrilico o metacrilico, glicoli etilenici o propilenici, olio di ricino idrogenato polietossilato, EDTA, benzoato di sodio, sorbato di sodio o potassio, destrine, saccarina sodica, aspartame.
4. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 3 comprendenti inoltre altri ingredienti attivi ad attività complementare o comunque utile.
5. Composizione secondo la rivendicazione 4, comprendenti agenti antibatterici/disinfettanti, analgesici, antiinfiammatori, emollienti, anestetici locali.
6. Uso di acido ialuronico, acido glicirretinico e polivinilpirrolidone per la preparazione di medicamenti per il trattamento orale-topico di stati infiammatori della mucosa orale, in particolare di mucositi e stomatiti.

Milano,

SUMMARY

Descriptions of pharmaceutical compounds containing as active ingredients efficacious doses of hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone, for the treatment of mucositis and stomatitis.



6252 M Description of the patent for industrial invention entitled:

FM/st **"PHARMACEUTICAL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF
MUCOSITIS AND STOMATITIS"**

in the name of : **PROPHARMA S.r.l.**

resident in: Milan

* *

The present invention concerns pharmaceutical compounds containing hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone for the treatment of mucositis and stomatitis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The terms mucositis and stomatitis are often used interchangeably even though some general differences may be distinguished. By mucositis is meant a particular toxic inflammatory reaction of the gastrointestinal system following exposure to chemotherapeutic agents or ionising radiation. Mucositis manifests typically as an erythematous lesion similar to a burn or as diffuse focal ulcerative lesions.

By stomatitis is meant an inflammatory reaction of the oral mucosa, with or without ulceration, that may be caused or intensified by pharmacological treatment, particularly chemotherapy, or by radiotherapy. Stomatitis may present variable gravity: in the case of grave stomatitis, the patient cannot swallow anything.

In the following description, the more general term mucositis will be employed also to indicate stomatitis proper.

Erythematous mucositis may appear after even only three days of exposure to chemo- or radiotherapy, more usually after five-seven days. The progression

to ulcerative mucositis usually occurs within seven days from the beginning of chemotherapy and can sometimes reach such gravity that the pharmacological treatment must be interrupted or changed. As a high percentage (from 30 to 40%) of patients undergoing chemotherapy develops mucositis with various degrees of gravity, the need for an efficacious and suitable treatment is much felt. Up to the present day, no treatment of proven efficacy has been available and attempts to solve the problem have fallen back on pain killers, antiseptics and hygienic and palliative precautions.

Furthermore, the problem is not limited to patients affected by neoplastic pathologies because cases of mucositis are also frequent in patients affected by HIV, especially if associated with Kaposi's sarcoma, in patients affected by non-Hodgkin's lymphoma, in debilitated old people and in patients undergoing BRM treatments like interleukin-2, TNF, interferons, lymphocytes activated by lymphokines and so on.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been found that the topical oral administration of an association of hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone constitutes an efficacious therapeutic and preventative treatment for mucositis and stomatitis of various origin and gravity and, more generally, for lesions of the oral and pharyngeal cavity, particularly those caused by dental prostheses and by radio- or chemotherapy.

A first aspect of the present invention is that it offers pharmaceutical compounds comprising as active ingredients efficacious doses of hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone, in a mixture with vehicular and co-

adjuvant excipients suitable for topical oral administration.

A further aspect of the invention concerns the use of hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone for the preparation of medicaments for the topical treatment of inflammatory states of the oral mucosa, particularly mucositis and stomatitis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compositions of the invention are in the form of a slightly viscous aqueous liquid (gel) that forms a film that covers the oral mucosa.

Hyaluronic acid is present in percentages of variable weight from 0.01 to 3% circa, preferably about 0.1%. Hyaluronic acid, possibly in the form of a sodium salt, and preferably of biotechnological origin with the molecular weight between 1.6 and $2.2 \cdot 10^6$ Da.

Polyvinylpyrrolidone or povidone (PVP), a suspending and binding agent widely used in pharmaceutical technology, is present in the formulations of the invention in percentages of variable weight between 1 and 20%, preferably between 5 and 10% whereas glycyrrhetic acid may be present in percentages of variable weight between 0.01 and 0.1%. It is preferable to use povidone of high molecular weight, for example povidones from K-30 to K-120, preferably povidone K-90, having an average molecular weight of about 1,000,000.

The compositions of the inventions may contain excipients to render them suitable for oral topical administration such as:

- thickening agents;
- tensioactive agents;
- stabilisers-preservatives;

- flavourings, essences, sweeteners;
- bio-adhesive agents;
- co-solubilisers.

Examples of such excipients include cellulose derivates, polymers or co-polymers of acrylic or methacrylic acid, ethylene or propylene glycol, polyethoxylated hydrogenated castor oil, EDTA, sodium benzoate, sodium sorbate, dextrans, sodium saccharine, aspartame and other excipients commonly employed in the formulation of mouthwashes or liquid oral pharmaceutical dosage forms.

The compositions of the invention may also contain other active ingredients with complementary or otherwise useful actions, such as antibacterial and/or disinfectant agents, analgesics, anti-inflammatory agents, emollient agents, local anæsthetics and so on. Suitable antibacterial agents comprise quaternary ammonium salts such as benzalkonium chloride.

The compositions of the invention may also be packed in single- or multi-dose primary packagings, for example in sachets, vials, bottles and such like.

The dosage will depend on several factors, such as the gravity, type and extension of the pathology to be treated: in the main, however, rinsing or gargling with 10-50 ml of solution, possibly diluted with water, for two or three minutes, three or more times a day, preferably before meals, will suffice for an optimal therapeutic or preventative therapy. The treatment may be prolonged until the remission of the symptoms, normally for 5-10 days. Longer treatments are not counter-indicated, however, considering the extremely low or non-existent toxicity of the components of the formulations of the invention.

The favourable therapeutic results obtained by means of the invention are

due both to the synergic type of interactions between the hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone and to the fact that the formulation adheres to the oral mucosa and forms a protective film over the exposed nerve endings, thus permitting a reduction of the pain and promoting cicatrisation and healing of the lesions. The moisturising effect of the compositions also has a beneficial effect by protecting the oral mucosa from further irritating lesions.

The following examples illustrate the invention in greater detail.

Example 1

Qualitative and quantitative composition	Percentage
Sodium hyaluronate	0.1
Glycyrrhetic acid	0.06
PVP	9.0
Maltodextrine	6.00
Propylene glycol	2.94
Potassium sorbate	0.3
Sodium benzoate	0.3
Hydroxyethyl cellulose	1.5
Hydrogenated castor oil PEG-40	0.27
Disodium EDTA	0.1
Benzalkonium chloride	0.5
Flavouring (licorice Comp. 2717)	0.16
Sodium saccharine	0.1
Deionised water	78.44

The compound is prepared in a turbo-emulsifier containing the water, to which

are added a mixture of potassium sorbate, sodium benzoate and disodium EDTA in this order, followed by hyaluronic acid and maltodextrine. The mixture is stirred after each addition until solubilisation of the components is complete. Then the PVP is added slowly, stirring all the while and the vacuum is activated (30 mm Hg) until solvation is complete. Then sodium saccharine and hydroxyethyl cellulose are added, the vacuum is activated again and the whole is stirred until solvation is complete. Then are added the hydrogenated castor oil 40/OE, the flavouring, the benzalkonium chloride and a mixture of propylene glycol and glycyrrhetic acid in that order and stirring after each addition until solubilisation is complete. Finally the mixture is stirred under vacuum for 30 minutes.

Fifteen ml of the above compound are apportioned into single-dose sachets or vials, to be diluted with 30-50 ml of water before use.

Example 2

Clinical trials

Thirty patients, aged between 30 and 60, 10 of whom aged between 30 and 40, affected with AIDS and undergoing anti-retroviral therapy were evaluated. The patients were affected with inflammatory pathologies of the oral cavity of diverse ætiology:

- 12 cases of oropharyngeal mucositis;
- 4 cases of aphthous lesions of the oral cavity;
- 4 cases of post-traumatic lesions;
- 3 cases of Lichen Planus of the oral cavity;
- 3 cases of stomatitis induced by radiotherapy;
- 3 cases with side effects of surgery to the oral cavity;
- 1 case of leucoplachia.

The patients were treated with the compound of Example 1 diluted in water in the

ratio of 1:4. The slightly viscous solution was kept in the mouth for 2-3 minutes during which it was gargled and swished about so as to distribute it evenly over the whole surface of the oral mucosa. The solution was then spat out. The product was used three times a day 60 minutes before meal times for seven consecutive days.

At the end of the treatment, evaluation considered the degrees of inflammation and lesions, the lessening or disappearance of dysphagia with regard to solid and semi-solid foods, and liquids, and the duration of the product's activity.

A few hours after the first administration, over 1'80% of the patients experienced a lessening of pain such as to enable them to eat again. The effect lasted three or four hours.

Healing of the lesions of the oral mucosa was seen after 3-4 days of treatment in about 60% of the cases. This percentage rose to 90% at the end of the treatment. Only in the three remaining cases, did a pathological condition persist, though with substantially reduced symptoms, such as to offer a considerable improvement in the quality of life with return to eating normal and differentiated food.

CLAIMS

1. Pharmaceutical compounds containing as active ingredients efficacious doses of hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone in a mixture with vehicular and co-adjuvant excipients suitable for topical oral administration.
2. Compounds according to claim 1, containing also thickening agents, tensioactive agents, stabilisers-preservatives, flavourings, essences, sweeteners, bio-adhesive agents and co-solubilisers.
3. Compounds according to claim 2 containing cellulose derivates, polymers or co-polymers of acrylic or methacrylic acid, ethylene or propylene glycol, polyethoxylated hydrogenated castor oil, EDTA, sodium benzoate, sodium or potassium sorbate, dextrans, sodium saccharine and aspartame.
4. Compounds according to any of the claims 1 to 3 containing also other active ingredients or those with complementary or otherwise useful activity.
5. Compounds according to claim 4, comprising antibacterial and/or disinfectant agents, analgesics, anti-inflammatory and emollient agents and local anaesthetics.
6. Use of hyaluronic acid, glycyrrhetic acid and polyvinylpyrrolidone for the preparation of medicaments for the topical treatment of inflammatory states of the oral mucosa, particularly mucositis and stomatitis.

Milan,